

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1965

N° 24
636

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

ADVENIER, née PERRIN Martine

Née le 14-2-1938, à DIJON (Côte-d'Or)

Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 1965

**ÉTUDE DU POUVOIR HISTAMINOPROTECTEUR
chez des malades en cure à Vichy**

PRESIDENT : Monsieur Charles DEBRAY, professeur

VICHY
IMPRIMERIE WALLON
1965

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

ADVENIER, née PERRIN Martine

Née le 14-2-1938, à DIJON (Côte-d'Or)

Présentée et soutenue publiquement le 18 juin 1965

ÉTUDE DU POUVOIR HISTAMINOPROTECTEUR chez des malades en cure à Vichy

PRESIDENT : Monsieur Charles DEBRAY, professeur

MM. Alajouanine (T.), Aubin (A.), Bénard (H.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Halphen (E.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Mouquin (M.), Olivier (E.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Richet (C.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN Gaston CORDIER.

1^{er} ASSESSEUR { Daniel BARGETON

2^e ASSESSEUR { Paul CASTAIGNE

I. — PROFESSEURS

1^o) CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) *Professeurs titulaires :*

MM.

Anatomie	DELMAS (A.)
Anatomie pathologique	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
— — —	DOGNON (A.)
— — —	DJOURNO (A.)
Cancérologie médicale et sociale	BERNARD (J.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)
Gérontologie expérimentale	N...
Histoire de la médecine et de la chirurgie	JOANNON (P.)
Histologie	GIROUD (A.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
Pathologie exotique	N...
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
— — —	BRICAIRE (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	DEPARIS (M.)
Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Physiologie	BARGETON (D.)
— — —	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Thérapeutique	CONTE (M.)
Thérapeutique appliquée	LAMOTTE (M.)

b) *Professeurs à titre personnel :*

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Biochimie médicale	{ DESGREZ (P.)
Biologie médicale	{ POLONOVSKI (J.)
Pharmacologie	BOURLIERE (F.)
Physiologie	LEVY (Mlle J.)
— — —	DEJOURS (P.)
Physique médicale	{ KELLERSHOHN (L.)
— — —	{ GOUGEROT (L.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2°) CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

MM.

Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)	REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	SOULIE (H.)
Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
Cochin	LEGER (L.)
Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
Cliniques chirurgicales	Pitié
Saint-Antoine	CORDIER (G.)
Salpêtrière	GOSSET (J.)
Tenon	SICARD (A.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)	FEVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	MERLE D'AUBIGNE (R.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laennec)	DUBOST (Ch.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	MATHEY (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)	DECOURT (J.)
Clinique gynécologique (Broca)	LAMY (M.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis) ..	HUGUIER (J.)
Clinique des maladies des Enfants (Enfants-Malades)	DEGOS (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	TURPIN (R.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne) ..	MOLLARET (P.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	HAMBURGER (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)	MARCHAL (G.)
Broussais	CASTAIGNE (P.)
Broussais	MILLIEZ (P.)
Cochin	LENEGRE (J.)
Cliniques médicales	BROUET (G.)
Hôtel-Dieu	BARIETY (M.)
Lariboisière	SEZE (S. de)
Pitié	DREYFUS (G.)
Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
Saint-Antoine	BOUDIN (G.)
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile de pédiatrie sociale (Enfants-Malades) ..	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales	Baudelocque
Foch (Suresnes)	LACOMME (M.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	MERGER (R.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	VARANGOT (J.)
(Cochin)	RENARD (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	OFFRET (G.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul) ..	AUBRY (M.)
Clinique de pneumo-phthisiologie (Laennec)	N...
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	BERNARD (E.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	MICHAUX (L.)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	COSTE (F.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	ROUX (M.)
Clinique toxicologique	LEMAIRE (A.)
Clinique urologique (Cochin)	GAULTIER (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique	ABOULKER (P.)
Séméiologie médicale	PADOVANI (P.)
Séméiologie et clinique chirurgicales	DOMART (A.)
Séméiologie traumatique et orthopédique	POILLEUX (F.)
Clinique urologique (Necker)	JUDET (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	COUVELAIRE (R.)
	N...

b) *Professeurs à titre personnel :*

Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
	BOUR (H.)
	LAMBLING (A.)
Médecine	LHERMITTE (F.)
	PEQUIGNOT (H.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F.)
	WORMS (R.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES
ET MAITRES DE CONFERENCES - AGREGES

MM.		MM.	
Anatomie	{ CABROL (C.) COUINAUD (C.) GILLOT (C.) HUREAU (J.)	Carcinologie	{ BOIRON (M.) DENOIX (P.) MATHE (G.) SELIGMANN (M.)
Anatomie pathologique	{ GAUTHIER-VILLARS (Mlle P.) pr. s. ch. ABELANET (R.) CHOMETTE (G.) GOUYGOU (Ch.), pr. s. ch. NEZELOFF (Ch.) ORCEL (L.) PAILLAS (J.)	Cardiologie	HATT (P.-Y.)
Anesthésiologie	{ N. du BOUCHET (M ^{me}) KERN (E.) VOURCH (G.)	Dermato- Syphiligraphie ..	{ CIVATTE (J.) DUPERRAT (B.) HEWITT (J.) TOURAINE (R.)
Bactériologie	{ BARBIER (P.) pr. s. ch. CHRISTOL (D.) DAGUET (G.) LE MINOR (L.) TOURNIER (P.)	Electro-Radiologie .	{ HEITZ (F.) m. conf. LEDOUX-LEBARD (G.)
Biochimie médicale.	{ BAULIEU Et. m. conf. BOURILLON (R.) CARTIER (P.) Pr. s. ch. CORNILLOT (P.) DREYFUS (J.-Cl.) GONNARD (P.) JEROME (H.) KRUH (J.) LEGRAND (J.-Cl.) NORDMANN (J.)	Embryologie	ROUX (Ch.)
Biologie appliquée à l'Education Physi- que et aux Sports	PLAS (F.)	Hématologie	{ BESSIS (M.) BILSKI- PASQUIER (G.) DAUSSET (J.) DUHAMEL (G.)
Biologie médicale .	{ BENHAMOU (J.-P.) BOIVIN (P.) HARTMANN (L.) pr. s. ch.	Histologie	{ COUJARD (R.), pr. s. ch. DA LAGE MAROIS (M.) RACADOT (J.) SCHRAMM (B.)
		Hydrologie	{ BESANÇON (F.) CORNET (A.)
		Hygiène	{ BLANCHER (G.) CORRE-HURST (Mme L.) ROUSSEL (A.) SAPIN-JALOUSTRE (H.)
		Maladies infectieuses	{ DUPONT (V.) LISSAC (J.) RAPIN (M.)

MM.

Maladies métaboliques	{ ANTOINE (B.) CROSNIER (J.) RICHET (G.) SEBAOUN (J.)
Médecine légale ...	{ BOURGUIGNON (A.) FOURNIER (E.) GUENIOT (M.) HADENGUE (A.)
Médecine du travail	ALBAHARY (C.)
Neuro-chirurgie	PERTUISET (B.)
Neuro-Psychiatrie ..	{ CAMBIER (J.) CATHALA (H.) ESCOUROLLE (R.) GAUTIER (J.-Cl.) LAPRESLE (J.) LEREBOULLET (J.) PICHOT (P.) TARDIEU (G.)
Obstétrique	{ GRANJON (A.) HERVET (E.) LE LORIER (G.) LEVY (J.) LEWIN (D.) MUSSET (R.) ROBEY (M.) SENEZE (J.) SUREAU (C.) TCHOBROUTSKY (Mme C.) THOYER-ROZAT (J.)
Ophthalmologie	{ AUVERT (Mme B.) BREGEAT (P.) DUBOIS (A.) FONTAINE (Mme M.) SARAUX (H.)
Orthopédie	{ DUPARC (J.) MAURER (P.) MEARY (R.) POSTEL (M.) RAMADIER (J.)
Oto-rhino- Laryngologie	{ DEBAIN (J.) PIALOUX (P.) SERGENT (H.)
Parasitologie	{ GOLVAN (Y.) HO TI SANG (Mlle) LAPIERRE (J.)
Pathologie chirurgicale	{ BARCAT (J.) BINET (J.-P.) BLONDEAU (Ph.) CERBONNET (G.) CHATELIN (C.-L.) DAUTRY (P.) DEMIRLEAU DUBOST (Cl.) FAUREL (J.)

MM.

Pathologie chirurgicale	{ FLABEAU (F.) GALEY (J.-J.) GARBAY (M.) GARNIER (H.) GAUDART D'ALLAINES (Cl. de) GERMAIN (A.) LATASTE (J.) LOYGUE (J.) MAILLARD (J.-N.) MERCADIER (M.) NATALI (J.) PELLERIN (D.) PERROTIN (J.) PREMONT (M.) ROBERT (H.) THOMERET (G.) VAYSSE (J.)
Pathologie exotique.	SCHNEIDER (J.)
Pathologie expérimentale ...	{ BERTHAUX (P.) COTTENOT (Fr.) LÉPER (J.) Pr. s. ch. MAURICE (J.) MIKOL (Cl.) PAUPE (J.-R.)
Pathologie médicale	{ ACAR (J.) AUQUIER (L.) AUSSANNAIRE (M.) BEAUMONT (J.-L.) BERNIER (J.-J.) BOUVIER (J.) BOUVRAIN (Y.) BRISAUD (H.) BROCARD (H.) BUGE (A.) CANIVET (J.) CARLOTTI (J.) CATINAT (J.) CHRETIEN (J.) CLOAREC (M.) COBLENTZ (B.) CONTAMIN (F.) COURY (C.) DEBRAY (J.) ETIENNE (J.-P.) FREZAL (J.) FRITEL (D.) FUNCK-BRENTANO (J.-L.) GRIVAUX (M.) HAZARD (J.) HENNEQUET (A.) HIMBERT (J.) HOUSSET (E.) LAGRUE (G.) LESOBRE (R.) LEVEQUE (B.) MACREZ (C.) MOREAU (L.) NENNA (A.) NICK (J.)

MM.		MM.			
Pathologie médicale	{	Physique médicale .	{	CHANTEUR (J.)	
				COURSAGET (J.)	
				GREMY (F.) m. conf.	
				MILHAUD (G.)	
				PAGES (J.-Cl.)	
				PELLERIN (P.)	
Pédiatrie- Puériculture	{	Pneumo-phthisiologie	{	ROUCAYROL (J.-C.)	
				pr. s. ch.	
				TUBIANA (M.) m. conf.	
				DECROIX (G.)	
				ISRAEL (L.)	
				MEYER (A.)	
		Psychiatrie infantile	{	RENAULT (P.)	
				SORS (Ch.)	
		Radiologie médicale	{	DENIKER (P.)	
				DUCHE (D.)	
		Rhumatologie	{	FLAVIGNY (H.)	
				DUBOST (J.)	
		Pharmacologie	{	Stomatologie	{
MICHEL (J.-R.)					
Thérapeutique	{			MASSIAS (P.)	
				CAUHEPE (J.)	
Urologie	{			CERNEA (P.)	
				CHAPUT (Mme A.)	
Physiologie	{			{	m. c. agr.
					CREPY (Cl.)
					FLEURY (R.)
					GRELLET (M.)
					CHASSAGNE (P.)
					FOUET (P.)
Pathologie médicale	{			{	LABET (R.)
		MARCHE (J.)			
		ÀUVERT (J.)			
		MOULONGUET (A.)			
		QUENU (L.)			
Pédiatrie- Puériculture	{	Pneumo-phthisiologie	{	ALAGILLE (D.)	
				ALISON (J.)	
				CANLORBE (P.)	
				GORIN (R.)	
				LAFOURCADE (J.)	
				LEPERCQ (G.)	
		Psychiatrie infantile	{	LESTRADET (H.)	
				MALLET (R.)	
		Radiologie médicale	{	MANDE (R.)	
				MINKOWSKY (A.)	
		Rhumatologie	{	MOZZICONACCI (P.)	
				POLONOVSKI (C.)	
		Physiologie	{	{	REY (J.)
RIBIERRE (M.)					
ROSSIER (A.)					
VIALATTE (J.)					
Pathologie médicale	{	{	BOISSIER (J.)		
			LECHAT (P.)		
Pathologie médicale	{	{	BARRES (G.)		
			DURAND (J.)		
			GIRARD (Fr.) m. conf.		
			HUGELIN (A.)		
			LAURENT (D.)		
			SCHERRER (J.)		
Pneumo-phthisiologie	{	pr. s. ch.			
		VASSEUR (B.)			

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.		MM.	
Anatomie	DEBEYRE (J.)	Clinique ophtalmo- logique	DESVIGNES (P.)
Clinique chirurgicale	VERNE (J.-M.)	Clinique piédiatri- que et puéricul- ture	LAPLANE (R.)
Clinique médicale	{ RAMBERT (P.) THIEFFRY (S.)	Clinique psychiatri- que	BARUK (H.)
Clinique obstétricale	{ GRASSET (J.) MAYER (M.) MORIN (P.)	Clinique urologique	KUSS (R.)

IV. — PROFESSEURS DETACHES
DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

V. — CHARGES DE COURS D'HYGIENE SCOLAIRE ET UNIVERSITAIRE
BOLTANSKI (E.), LAUNAY (C).

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Biblio- thèque	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LE NOIR (G.), QUIEVREUX (E.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlle LAURENT (H.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INTRODUCTION

On sait que la cure bicarbonatée sodique de VICHY agit de manière certaine sur diverses manifestations considérées comme allergiques : migraines, intolérances médicamenteuses, certaines urticaires, etc...

Mais l'étude biologique de ces cas est très difficile à entreprendre du fait de la pauvreté de nos techniques de laboratoire en allergologie digestive. C'est ce que souligne fort justement Loisy dans son rapport au Congrès d'Allergie de Vichy (1963) (2).

Nous avons essayé dans cette thèse d'étudier ce problème en utilisant un test classique et éprouvé d'allergie, celui que R. Benda et ses collaborateurs ont mis au point en 1947 (27). Ce test est basé, on le sait, sur le pouvoir qu'a le sérum humain « normal » de protéger le cobaye ayant reçu ce sérum en injection contre le bronchospasme provoqué par un aérosol d'histamine. Le sérum des sujets allergiques n'a pas ce pouvoir histaminoprotecteur (PHP).

Cette méthode permet donc de reconnaître le « terrain allergique ». Nous avons étudié par ce test 42 sérums de sujets en cure à VICHY, et considérés comme allergiques.

Sur 8 d'entre eux, nous avons pu faire une comparaison du PHP avant et après cure. Bien que peu nombreux, ces cas sont fort intéressants, car ils étudient l'action de la cure de Vichy sur le PHP, c'est-à-dire sur le terrain allergique.

Cette expérimentation a pu être menée à bien grâce au Pharmacien Général Accoyer, directeur du laboratoire de recherches de la Compagnie Fermière de Vichy; il a mis à notre disposition le matériel et les animaux nécessaires, il nous a aidé de ses conseils. Nous le remercions vivement.

Nous tenons à remercier aussi les Docteurs Bonnet et Nepveux de Vichy, qui ont bien voulu nous confier le sérum de leurs malades et nous donner les diverses indications cliniques et biologiques.

Et enfin les Docteurs Ch. Debray et Fr. Besançon, professeur et agrégé de la Clinique d'Hydrologie et Climatologie de Paris, qui nous ont inspiré le sujet de ce travail.

Enfin le Docteur R. Benda a bien voulu diriger notre travail et nous guider de ses conseils, nous lui disons ici toute notre gratitude.

Nous étudierons successivement :

I — L'action clinique de l'eau de Vichy sur les maladies allergiques.

II — L'action de l'eau de Vichy sur l'anaphylaxie et l'allergie expérimentales.

III — Le test d'histaminoprotection du cobaye par le sérum humain. Historique et Technique.

IV — Les résultats que nous avons obtenus.

I — ACTION CLINIQUE DES EAUX DE VICHY SUR LES MALADIES ALLERGIQUES

On ignore encore à l'heure actuelle les maladies exactes qui étaient traitées à Vichy aux temps Gallo-Romains. D'intéressantes recherches archéologiques ont permis de retrouver des débris de récipients prouvant que les eaux de Vichy étaient déjà bues par les patients, et une statue votive montrerait des lésions gouteuses assez avancées (24).

Après une éclipse de quelques siècles, la vogue revint d'aller comme Madame de Sévigné « aux eaux », il semble alors qu'on ait traité à Vichy la « pierre, la goutte, et déjà des troubles dus à l'alimentation (obésité...) ainsi que des maladies cutanées.

Mais tout ceci reposait sur des notions parfaitement empiriques et les indications de cure semblaient encore assez fantaisistes, comme le montre cet extrait d'un auteur du XVI^e siècle sur les maladies traitées à Vichy (25).

Nicolas de Nicolay dans sa Description Générale du Bourbonnais en 1569 raconte :

« Les eaux des baings qui sont meslés avec beaucoup de soulfre
« et peu d'alun, cause que l'eau d'iceulx eschauffe et seiche, consume
« et attire toutes humeurs froides et nuisantes. Elles remédient aux
« douleurs de la teste procédant de morfondure et refroidissement
« de cerveau comme est la litargie, perte de mémoire, débilité de
« nerfs, apoplexie et esblouissement des yeux consomme les flegmes
« et les humeurs froides descendentes du cerveau, eschauffe et
« desseiche l'estomac, ayde à la digestion et ouvre à l'opitation du
« foye et de la ratte, appaise les tranchées du ventre qu'on appelle
« colicque, et reprime les douleurs de membres procédant de froi-
« dure et purge la chair, mais elle est très utile à rendre les femmes
« sterilles à porter enfans, fertilles à la génération, et au contraire
« elle est mauvaise pour ceux qui sont de complexion chaude et
« seiche et qui sont atteins de ptisiques. »

Ce n'est qu'à la fin du XIX^e siècle, avec l'avènement de la médecine moderne, que se détachent les grandes indications de la cure de Vichy, en particulier dans le domaine hépato-biliaire. Ce sont encore celles d'aujourd'hui.

Dans ces dernières années, on a fait jouer un rôle de plus en

plus grand dans ses indications à l'allergie, par les trois mécanismes suivants :

a) On tend à faire entrer dans le cadre de l'allergie, diverses affections qui étaient attribuées naguère à la **petite insuffisance hépatique**, particulièrement bien étudiée par Walter : certaines dyspepsies, certaines colites, migraines, vomissements acétonémiques de l'enfance, etc...

b) Le foie joue certainement un rôle dans la genèse de l'allergie digestive. La cure de Vichy en améliorant le fonctionnement hépatique, améliore du même coup le facteur d'allergie.

Massion et Léonard au Congrès de l'Allergie à Vichy (1963) (2), soulignent aussi les rapports entre allergie et foie : un foie « présent » est nécessaire à l'installation de l'allergie, hérédité allergique et hérédité hépatique vont souvent de pair, on voit souvent des allergies alimentaires après le grand bouleversement cellulaire hépatique que représente l'hépatite virale. Et ces auteurs concluent :

« Les états allergiques sont conditionnés par des phénomènes « réactionnels ou irritatifs, qui vont de l'échelon cellulaire intra-hépatique, aux divers étages du système neuro-végétatif. Le problème des relations allergie foie semble se situer dans une rupture « de l'autorégulation organique dont le foie est un des pivots essentiels. »

c) Enfin nombre d'auteurs ont remarqué les effets bénéfiques de la cure de Vichy sur des **affections extra-digestives d'origine allergique**.

Ainsi dans sa thèse sur l'action de la cure de Vichy chez les **asthmatiques**, Jean du Fayet de la Tour (12), note une amélioration presque immédiate des phénomènes dyspnéiques à la suite d'aérosols d'eau de Chomel, associés à des cures de boisson.

En 1953, Desgeorges (9) note que sur cent malades atteints de **troubles allergiques cutanés**, soixante les voient disparaître, vingt-cinq sont améliorés, quinze seulement n'ont pas de résultats.

A l'heure actuelle, la tendance est de faire bénéficier des cures thermales à Vichy, les sujets qui sont difficiles à désensibiliser par voie diététique, par exemple lorsque l'allergène est un produit de consommation courante (lait, pomme de terre, pain, etc...).

II — ACTION DE L'EAU DE VICHY SUR L'ANAPHYLAXIE ET L'ALLERGIE EXPERIMENTALES

1°) Recherches sur le pouvoir antianaphylactique.

En 1913, Grellety (15) remarque que chez un lapin sensibilisé au sérum de cheval, l'injection intrapéritonéale d'eau de Chomel supprime ou atténue considérablement le choc anaphylactique provoqué par l'injection déchainante.

En 1923, l'expérience est reprise sous une autre forme par Arloing et Vauthey (5, 6, 7). Ceux-ci utilisent des cobayes sensibilisés par voie péritonéale au sérum de cheval ou à l'ovabulmine. Puis ils réalisent un traitement thermal par injections sous-cutanées d'eau de Vichy pendant 10 à 20 jours. Ensuite ils pratiquent une injection déchainante par voie intra-crânienne (sous-duremérienne).

Ils constatent que :

« L'eau thermale de Vichy a le pouvoir d'atténuer considérablement et même de supprimer le choc anaphylactique sérique. Les six sources étudiées ont un pouvoir sensiblement égal. »

Les doses d'eau doivent être suffisantes : 20 jours de traitement sont nécessaires; l'action de l'eau fraîche est plus marquée que celle de l'eau vieillie; une solution isotonique de bicarbonate atténue le choc mais ne le supprime pas.

D'autre part, les mêmes auteurs cherchèrent si l'eau de Vichy mélangée à l'antigène supprimait ou diminuait le choc anaphylactique de leurs cobayes sensibilisés. Ici le résultat fut négatif. Il n'y a pas prévention. Les solution artificielles de bicarbonate de soude n'ont, elles aussi, aucune action.

2°) Recherches sur le pouvoir antihistaminique.

On abandonne vers 1935 les recherches sur l'anaphylaxie qui sont intéressantes, mais trop éloignées des faits réels, pour se consacrer à une expérimentation plus fine, basée sur les méthodes d'organe isolé, ou sur des phénomènes anaphylactiques ou allergiques localisés.

En 1939, Chiray, Justin-Besançon, Debray et Lacour (8) recherchent l'action antihistaminique, sur l'intestin isolé de cobaye, de diverses eaux minérales françaises. Les résultats obtenus avec l'eau de Vichy (contrairement à ceux obtenus avec d'autres eaux minérales), sont peu concluants.

En 1949, Cuvelier, de la Tour et Tronche effectuent une très importante étude sur le sujet comportant les trois points suivants (cités dans la thèse de de La Tour) (13).

a) Le Test de Lewis en présence d'eau minérale.

Ce test consiste en une réaction cutanée locale d'apparition rapide (type papulaire), à l'injection de 1/10 de ml d'une solution d'histamine à 1 p. 1000.

Cette réaction apparaît d'autant plus lentement que la dilution de l'histamine est faite avec une eau minérale plus active.

Par exemple : solution à 1 p. 1000 d'histamine fabriquée avec 1/10 de solution à 1 p. 100 d'histamine + 9/10 de sérum physiologique = apparition de la papule en 30 secondes.

Si le sérum physiologique est remplacé par Grande Grille vieillie, le délai d'apparition est de 45 secondes.

Si on met de la Grande Grille fraîche, la rougeur apparaît au bout de 1 minute et demie.

L'eau de Vichy a donc une réaction retardatrice nette sur les réactions physiologiques déterminées par l'histamine.

b) Action de l'eau de Vichy sur la contraction à l'histamine du muscle bronchique isolé :

L'eau de Vichy ne modifie pas la contracture du muscle isolé une fois lavé du liquide de Ringer-Locke.

Par contre, si on utilise avant l'action de l'histamine une solution nutritive contenant moitié liquide de Ringer-Locke, moitié eau de Vichy, l'apparition de la contraction est constamment retardée.

c) Action de la cure de Vichy chez le cobaye soumis à des aérosols d'histamine.

Les injections sous-cutanées d'eau minérale (pendant 21 jours environ) augmentent la résistance du cobaye à l'aérosol d'histamine. Si on emploie l'eau de Vichy par aérosols ou par voie buccale, les résultats sont encore favorables, mais moins constants.

Cette action antihistaminique persiste encore de façon appréciable trois semaines après la fin du traitement.

3°) Recherches sur le pouvoir histaminopexique du sérum.

En 1960, Loisy et Pradon-Vallancy (18), étudient le pouvoir histaminopexique du sérum de curiste avant et après cure. Leurs conclusions sont que :

« Chez la grande majorité des allergiques digestifs, la cure thermique s'est accompagnée d'une élévation du pouvoir histaminopexique de 12,5 p. 100 en moyenne. »

4°) Recherches sur les réactions de l'histamine-latex.

En 1964, Bonnet et Nepveux étudient la réaction de séro-agglutination sur latex de Micol, Renou et Merklen chez les malades venus en cure à Vichy, à seule fin de déterminer la participation des syndromes allergiques dans les troubles hépatobiliaires présentés.

Cette méthode fort intéressante pour déceler le terrain allergi-

que, a l'inconvénient, nous dit Bonnet, de ne pas varier selon l'évolution (amélioration ou aggravation) de l'allergie : « du début à la fin du traitement d'une allergie, on ne trouve pas de variations du pouvoir histaminopexique ».

La revue précédente, des divers tests proposés pour étudier l'anaphylaxie et l'allergie, montre que la cure de Vchy a expérimentalement une action. Mais tous les tests n'ont pas la même valeur.

Ceux qui envisagent le pouvoir antianaphylactique sur le lapin ou le cobaye s'éloignent des conditions habituelles humaines. Ceux qui étudient le pouvoir antihistaminique, ne s'adressent qu'à une des composantes de l'allergie, l'histamine.

Ceux qui ont trait au pouvoir histaminopexique et ceux de l'histamine-latex étudient une des fonctions du sérum mais, comme le signalent leurs auteurs, il peut ne pas y avoir parallélisme entre les résultats cliniques (favorables ou non) et les résultats biologiques. Il en est de même d'ailleurs selon R. Benda, quand on étudie l'évolution du pouvoir histaminopexique du sérum au cours des ulcères gastroduodénaux, ce pouvoir ne se modifie que dans un nombre restreint de cas, alors que la poussée ulcéreuse cesse.

Tous ces tests sont donc critiquables, parce qu'ils n'envisagent pas l'action antiallergique dans son entier.

Si nous avons choisi d'étudier le pouvoir histaminoprotecteur de R. Benda, ce sont les raisons suivantes qui nous ont inspirée.

— Sa facile reproductibilité.

— Sa simplicité technique : il suffit d'avoir une cloche, un aérosoliseur d'histamine bien contrôlé, des cobayes et un compte secondes.

— Il faut enfin que le test étudie en quelque sorte de façon globale les modifications du sérum, modifications qui aboutissent à la protection (ou à la non protection) du cobaye contre l'histamine, produit dont on s'accorde à dire qu'il joue un rôle essentiel dans les phénomènes allergiques.

III — LE POUVOIR HISTAMINOPROTECTEUR DU COBAYE PAR LE SERUM HUMAIN

A. — Historique du PHP.

En 1947, puis en 1948, Benda et Urquia, au Laboratoire du Centre de Pneumophtisiologie de l'Hôpital Beaujon, entreprennent des recherches sur l'action du sérum humain sur le bronchospasme du cobaye.

Ces recherches les amènent à constater les faits suivants :

— Certains sérums humains protègent le cobaye contre le bronchospasme à l'histamine (décrit par Halpern). Ce sont des individus privilégiés. Il en existe de 6 à 8 p. 100 dans une population prise au hasard.

— La perte ou l'absence de ce pouvoir protecteur plus ou moins accusée selon les sujets définit le terrain « asthmogène » et par extension « allergique », c'est-à-dire que les individus qui le possèdent ont déjà présenté des manifestations allergiques ou voisines (certaines bronchites chroniques, coryza spasmodique, urticaire, eczéma, ulcus digestif, certaines formes de rectocolite hémorragique et de rhumatisme ont déjà été étudiées de ce point de vue) ou sont susceptibles d'en présenter, même s'ils n'en montrent pas de symptômes cliniques, à ce moment précis.

— Ce terrain allergique est donc beaucoup plus répandu qu'on ne pourrait le supposer, et le test de protection est un bon moyen de le détecter.

— Le test de protection varie suivant les résultats thérapeutiques et constitue un bon critère d'amélioration ou de guérison, contrairement aux tests dérivés (histaminopexie, histamine-latex, etc...) (1).

Notes.

1. — L'exemple suivant en est donné par R. Benda.

En 1958, Benda, Carvaillo et leurs collaborateurs (42) constatent que dans l'ulcère gastroduodénal en poussée, le pouvoir histamino-protecteur du sérum est nul ou négligeable.

Au décours de la poussée, le pouvoir protecteur est très augmenté et peut même atteindre 100. Le plus souvent il y a parallélisme entre la qualité de la guérison et la valeur même du coefficient de protection.

2. — Ce test est stable pour un sujet donné, en dehors des poussées évolutives de la maladie. Cependant il convient de signaler que Netter (51) étudiant les

variations du pouvoir protecteur suivant le cycle menstruel, aurait constaté que ce pouvoir est régulièrement nul au 1^{er} jour des règles. Il faudrait donc en principe ne pas pratiquer des mesures à cette date. Cette précaution n'a pas été prise dans notre série d'expériences, ce qui fausse peut-être certains résultats.

B. — Technique du pouvoir histaminoprotecteur.

Matériel.

Le matériel est simple, il se compose des éléments suivants :

a) **Une cloche** de 9 litres environ, placée sur un **tapis** perméable à l'air (ouate de cellulose) pour éviter les phénomènes de surpression à l'intérieur de la cloche, qui fausserait l'absorption de l'histamine au niveau de l'alvéole pulmonaire, et munie d'une **tubulure** placée à l'extrémité inférieure, par où arrive l'aérosol d'histamine grâce à un tuyau de caoutchouc de fort diamètre (15 mm environ).

b) **Une pipe à aérosols** contenant une solution d'histamine à 1 p. 100.

c) **Un réservoir à air comprimé** (du type de celui employé dans les services hospitaliers pour l'oxygène) qui grâce à son détendeur débitmètre assure un débit constant.

d) **Un compte secondes** pour fixer de manière précise le moment où le bronchospasme histaminique fait tomber le cobaye sur le côté.

L'aérosol d'histamine doit naturellement être bien constant dans sa composition. Nous avons utilisé un aérosoliseur qui entraînait sous forme d'aérosol 1 ml d'histamine à 1 p. 1000 en 4 minutes. Le débit d'air devant être de 13 litres par minute, il suffisait donc de fixer l'aiguille du débitmètre sur 13.

Ces conditions techniques répondent aux normes fixées par Benda (sauf nous le verrons pour le volume de la cloche).

Détermination du degré de sensibilité du cobaye

a) Rappelons d'abord l'effet décrit par Halpern de cet aérosol d'histamine.

« Les animaux soumis à l'action des aérosols d'histamine pré-
« sentent après un délai variant de 30 secondes à une minute, un
« état de dyspnée caractérisé par un ralentissement de la respiration
« avec tirage. Celle-ci s'accroît rapidement, et est souvent entre-
« coupée par des quintes de toux qui n'amènent aucun adoucisse-
« ment. Les animaux s'accroupissent dans une position spéciale, s'as-
« seyant sur leurs pattes de derrière, et écartant leurs pattes de
« devant. Ils manifestent une soif d'air intense, perdent l'équilibre
« et tombent sans connaissance dans un coma d'asphyxie quasi-
« totale. A ce moment la respiration est arrêtée, l'animal est insen-
« sible et seuls les battements du cœur très ralentis témoignent de
« sa vie. Si on les retire à temps, il est encore possible de sauver à ce
« stade la majorité des animaux. Après une phase plus ou moins
« longue d'apnée, les mouvements respiratoires réapparaissent, désor-
« donnés, extrêmement violents, convulsifs, secouant tout le corps
« de l'animal. Dans les cas favorables, la respiration devient progres-
« sivement aisée, plus rapide, plus efficace et l'animal sort petit à

« petit du coma. Il reste encore dyspnéique pendant 10 à 20 minutes
« — l'auscultation révèle des râles sibilants au niveau des deux
« champs pulmonaires, puis tout rentre dans l'ordre. »

b) Technique employée.

La technique que nous avons utilisée est exactement celle de Benda.

1°) Nos cobayes pèsent entre 250 et 300 g. Ils proviennent tous du même élevage, mais de générations différentes. Le cobaye étant placé sous la cloche, on le soumet à l'aérosol au débit indiqué précédemment jusqu'à ce qu'il tombe sur le côté. On note alors au moyen d'un compte secondes le temps exact d'aérosolisation nécessaire. En même temps on retire rapidement le cobaye de la cloche. On note quelques mouvements convulsifs. L'apnée nécessite parfois quelques mouvements de réanimation respiratoire.

Dans nos expériences, les temps moyens variaient entre 80 et 150 secondes. Ces temps sont nettement inférieurs à ceux de Benda, ce qui s'explique peut-être par la plus petite contenance de la cloche utilisée.

Les animaux sont testés trois fois à deux jours d'intervalle. On élimine les cobayes dont la résistance n'est pas régulière. Les petites variations du temps de résistance sont normales; elles correspondent à des variations physiologiques et peut-être aussi à un mélange non homogène de l'aérosol histaminique dans la cloche (en particulier sur le plancher de celle-ci, là où se trouve le cobaye).

On fait la moyenne des trois épreuves. On obtient ainsi un temps moyen m1, en secondes, qui représente la résistance propre du cobaye déterminé à l'aérosol.

2°) On injecte à ces cobayes testés 2 ml (par voie sous-cutanée) du sérum à étudier.

3°) Sept jours après l'injection, l'animal est soumis de nouveau aux aérosols d'histamine, afin d'apprécier si le sérum en question est doué d'un pouvoir protecteur. On détermine ainsi le temps de protection : m2.

On répète l'opération au 14^e, 21^e, 28^e jour après l'injection, afin de vérifier si la protection est durable.

Dans la pratique, nous avons vérifié que si les animaux n'étaient pas protégés au bout de huit jours, ils ne l'étaient pas plus tard, et en revanche les animaux plus ou moins protégés l'étaient durablement, même plus d'un mois après l'injection.

Résultats.

R. Benda a distingué trois types de sérums.

1°) **Sérums à haut pouvoir protecteur** (6 à 8 p. 100) : injectés au cobaye, ils le rendent pratiquement résistant : l'animal supporte l'aérosol sans troubles cliniques pendant plus de 15 minutes.

2°) **Sérums intermédiaires ou partiellement protecteurs** : Ils donnent une protection partielle incomplète, variable suivant la séance d'aérosolisation. Ces sérums correspondraient à ceux des su-

jets susceptibles de présenter un jour ou l'autre des manifestations allergiques. Ce sont les plus nombreux.

3°) **Enfin sérums inactifs** : Ils ne modifient en rien le temps pendant lequel le cobaye résistait auparavant aux aérosols d'histamine. Ces sérums correspondent aux sérums des allergiques.

Dans le cas des sérums intermédiaires, on mesurera l'activité histamino protectrice du sérum par la fonction algébrique suivante :

$$P = 100 \frac{m2 - m1}{900 - m1}$$

m1 étant le temps moyen avant injection en secondes,

m2 étant le temps moyen après injection,
pendant lesquels l'animal supporte les aérosols d'histamine. On limite l'épreuve à 900 secondes, ce qui correspond alors à $P = 100$.

R. Benda considère comme sérums protecteurs les aérosols dont P est égal ou supérieur à 70.

Il y a protection relative entre 40 et 70. La protection est faible entre 10 et 40. En dessous de 10, la protection est négligeable.

IV — RESULTATS DE L'ETUDE DU POUVOIR HISTAMINOPROTECTEUR

Nous diviserons cette étude en deux parties.

Une première partie sera consacrée à des résultats de malades dont nous n'avons pu, en raison de circonstances diverses, mesurer le pouvoir protecteur après cure. Mais ces malades sont intéressants dans la mesure où ils ont été choisis en raison de phénomènes d'allergie digestive ou extra-digestive. Il ne devrait donc pas s'y trouver, comme dans une population prise au hasard, de sujets présentant cette protection totale décrite par Benda. Ce qui est effectivement le cas comme nous le verrons.

La deuxième partie, qui compte malheureusement le plus petit nombre de cas, concerne des sujets dont le pouvoir protecteur a pu être mesuré avant et après cure.

Ces résultats seront étudiés de plus près, et nous regrettons seulement d'en présenter si peu.

Enfin nous voudrions, avant de traiter ces deux parties, donner quelques précisions supplémentaires.

1°) **Les phénomènes allergiques présentés par ces malades sont divers**, mal systématisés, comme peut l'être l'allergie digestive, beaucoup moins pure dans ses manifestations cliniques aussi bien que biologiques qu'un asthme vrai par exemple.

2°) **Les migraines** qui représentent un grand nombre de nos sujets, d'ailleurs pouvant relever de pathogénies diverses, où entre évidemment une part du terrain, mais aussi bien des causes locales, vasculaires en particulier.

3°) Les malades venant de tous les coins de France, on a plus de difficultés pour connaître leur passé pathologique que s'il s'agissait de sujets hospitalisés.

4°) Par ailleurs, nos conditions d'expérience ont été légèrement différentes de celles préconisées par Benda : cloche plus petite, cobayes plus sensibles et moins réguliers dans leurs réactions.

5°) Enfin, il faut ajouter que la cure hydrominérale semble rentrer dans le cadre des traitements modificateurs de terrain dont l'action est assez lente. Ceci est prouvé par le fait bien connu que l'amélioration clinique a lieu plutôt dans les mois qui suivent la cure.

A. — Le pouvoir histaminoprotecteur avant cure.

Nous étudierons tout d'abord une série de sujets dont la mesure du pouvoir protecteur n'a pu être effectuée qu'avant la cure. Nous ignorons donc les effets de celle-ci.

Les sérums de ces malades nous ont été confiés par le Docteur Bonnet, en accord avec le Docteur Nepveux, Directeur de Laboratoire d'Analyses. Les malades avaient été au préalable « triés » et considérés comme allergiques.

Les uns étaient des allergiques cutanés (urticaire), un était atteint d'allergie respiratoire (asthme), d'autres, le plus grand nombre, étaient des migraineux, quelques-uns étaient des allergiques digestifs (intolérants alimentaires, quelquefois intolérants à des médicaments oraux), d'autres enfin étiquetés « pas d'allergie, pas de migraines » se plaignaient de troubles divers placés dans le cadre de la petite insuffisance hépatique. Comme nous le verrons ces sujets avaient aussi un pouvoir histaminoprotecteur bas.

Pour les raisons indiquées plus haut, nous n'avons pas de grandes précisions sur le passé pathologique de ces malades.

Pour tous une réaction à l'histamine-latex a été pratiquée. Les résultats ne semblent pas très concordants.

Nous diviserons nos sujets en deux groupes :

A — Ceux qui ont un PHP supérieur à 10 (sérum partiellement protecteur : 4 cas).

B — Ceux qui ont un PHP nul (inférieur à 10).

A — Sérums particulièrement protecteurs

Obs. 1 — Madame Bel... : Migraines sans allergie cutanée ou respiratoire. Histamine latex = 60.

	120		290	
m1	170 = 180	m2	330 = 300	P = 22
	100		280	

Obs. 2 — Madame Lau... : Migraine - urticaire alimentaire. Histamine latex = 10.

	225		160	
m1	135 = 180	m2	250 = 270	P = 12
	200		300	

Obs. 3 — Mlle Mo... : Pas d'allergie ni de migraine. Histamine latex = 320.

	160		365	
m1	95 = 135	m2	310 = 335	P = 26
	155		330	

Obs. 4 — Monsieur Clo... : Pas d'allergie ni de migraine. Histamine latex = 180.

	70		215	
m1	95 = 85	m2	235 = 230	P = 18
	95		240	

Nous voyons que sur ces quatre sujets, deux n'ont jamais présenté de signes cliniques d'allergie ou de migraine, un présente une migraine sans allergie, un seulement a déjà eu de l'urticaire. Ce dernier résultat étant d'ailleurs le plus faible.

B — Sérums inactifs

Obs. 5 — Madame Bea... : Migraines. Histamine latex = 320.

	100		105	
m1	125 = 107	m2	125 = 120	P = 2
	95		130	

Obs. 6 — Madame Ber... : Allergie certaine - prurit - migraines. Fille et père asthmatique. - Une année après une première cure, persistance de vertiges et de migraine prémenstruelle. Histamine latex = 20.

	120		110	
m1	120 = 113	m2	115 = 110	P = 0
	110		105	

Obs. 7 — Madame Cas... : Séquelles d'ictère par hépatite. Histamine latex = 320.

	180		150	
m1	175 = 182	m2	165 = 165	P = 0
	195		180	

Obs. 8 — Madame Cat... : Migraines - Allergie alimentaire. Histamine latex = 20.

	70		130	
m1	115 = 92	m2	135 = 140	P = 6
	95		155	

Obs. 9 — Monsieur Col... : Migraines (avec parents migraineux), pas d'allergie.

Pas d'amélioration des migraines après une première cure. Histamine latex = 160.

	110		105	
m1	85 = 98	m2	105 = 120	P = 2,5
	100		150	

Obs. 10 — Madame Cu... : Allergie médicamenteuse. Histamine latex = 10.

	90		200	
m1	120 = 120	m2	190 = 195	P = 9
	160		195	

Obs. 11 — Madame Del... : Migraines fréquentes. Celles-ci ont disparu à la fin de la cure. Histamine latex = 60.

	95		100	
m1	75 = 93	m2	115 = 110	P = 2
	110		120	

Obs. 12 — Monsieur Dou... : Migraines - Allergie alimentaire possible. Histamine latex = 120.

	200		220	
m1	240 = 210	m2	190 = 210	P = 0
	190		235	

Obs. 13 — Monsieur Esn... : Migraines - urticaire. Histamine latex = 40.

	80		135	
m1	90 = 83	m2	160 = 155	P = 9
	95		170	

Obs. 14 — Monsieur Flo... : Migraines - Réaction très vive de la peau à la cuti-réaction tuberculeuse.

	67		130	
m1	95 = 98	m2	140 = 135	P = 5
	125		135	

Obs. 15 — Madame Fra... (Charlotte) : Allergie alimentaire. - Allergie médicamenteuse. Gastrite. Histamine latex = 20.

	95		100	
m1	125 = 107	m2	125 = 120	P = 1,7
	100		135	

Obs. 16 — Madame Gen... : Séquelles d'ictère par hépatite - Urticaire. Histamine latex = 120.

	80		145	
m1	110 = 103	m2	170 = 160	P = 7
	120		185	

Obs. 17 — Madame Geo... : Migraines déclenchées par certains aliments. - Urticaire dans l'enfance. Histamine latex = 120.

	95		125	
m1	95 = 110	m2	125 = 130	P = 2,5
	130		140	

Obs. 18 — Madame Mug... : Migraines - pas d'autre allergie décelée. Histamine latex = 320.

	70		95	
m1	100 = 83	m2	95 = 90	P = 1
	80		80	

Obs. 19 — Monsieur Lar... : Migraines - Urticaire - Eczéma. Histamine latex = 10.

	105		155	
m1	95 = 105	m2	155 = 155	P = 6
	110		160	

Obs. 20 — Madame Lan... : Migraines - Urticaire. Histamine latex = 20.

	195		160	
m1	155 = 192	m2	145 = 163	P = 0
	195		170	

Obs. 21 — Monsieur Lep... : Migraines. Histamine latex = 10.

	95		175	
m1	95 = 110	m2	180 = 177	P = 8
	130			

Obs. 22 — Madame Lev... : Urticaire et œdème de Quincke à certains aliments (tomates - pain - vin blanc).

	135		100	
m1	100 = 108	m2	95 = 100	P = 0
	120		105	

Obs. 23 — Madame Lor... : Migraines.

	195		255	
m1	180 = 188	m2	245 = 231	P = 6
	190		195	

Obs. 24 — Madame Moa... : Migraines. Histamine latex = 160.

	75		105	
m1	90 = 88	m2	105 = 105	P = 2
	100			

Obs. 25 — Madame Nov... : Migraines. Pas d'autre allergie. Histamine latex = 160.

	110		200	
m1	120 = 135	m2	155 = 177	P = 6
	175			

Obs. 26. — Madame PAT... : Séquelle d'ictère par hépatite. Histamine latex = 40.

	85		125	
m1	95 = 93	m2	125 = 130	P = 5
	100		140	

Obs. 27. — Madame PEC... : Migraines. Histamine latex = 60.

	70		95	
m1	120 = 115	m2	100 = 100	P = 0
	160		105	

Obs. 28. — Madame PET... : Migraines d'origine alimentaire - urticaire. Histamine latex = 60.

	105			
m1	120 = 108	m2	165 = 170	P = 8
	100		175	

Obs. 29. — Madame PIE... : Migraines. Pas d'autre allergie. Histamine latex = 320.

	160		135	
m1	175 = 195	m2	130 = 140	P = 0
	195		155	

Obs. 30. — Madame REM... : Migraines - Urticaire, Histamine latex = 10.

	270			
m1	185 = 218	m2	265	P = 7
	200			

Obs. 31. — Madame ROV. : Migraines. Histamine latex = 10.

	230			
m1	180 = 200	m2	200 = 190	P = 0
	190		180	

Obs. 32. — Mademoiselle THO... : Allergie (œdème de Quincke aux tomates et au vernis à ongles). Histamine latex = 40.

	95			
m1	145 = 124	m2	120 = 118	P = 0
	130		115	

Obs. 33. — Mademoiselle SEZ... : Réaction très vive de la peau à la cuti-réaction tuberculeuse. Séquelle d'ictère par hépatite. Histamine latex = 120.

	100		165	
m1	110 = 110	m2	180 = 170	P = 8
	120		175	

Obs. 34. — Monsieur VI... : Goutte. Pas d'allergie connue. Histamine latex = 60.

	120		165	
m1	90 = 110	m2	170 = 168	P = 7
	120		165	

Obs. 35. — Madame AVE... : Migraines - Urticaire médicamenteux. Les migraines ont été améliorées par une première cure. Histamine latex = 160.

	105		145	
m1	115 = 117	m2	145 = 150	P = 8
	130		160	

Obs. 36. — Madame BOV... : Migraines. Urticaire alimentaire. Eczéma. Histamine latex = 160.

	85			
m1	105 = 130	m2	165 = 155	P = 2,5
	200		150	

Obs. 37. — Madame FRA... : Migraines. Urticaire. Œdème de Quincke. Amélioration importante après une première cure. Histamine latex = 120.

	220		195	
m1	170 = 180	m2	205 = 200	P = 2,8
	150		200	

Obs. 38. — Madame GUE... : Deuxième cure. Eczéma - Lithiase vésiculaire. L'eczéma disparaît après la première cure. Latex = 180.

	100		150	
m1	105 = 110	m2	170 = 165	P = 8
	130		165	

Obs. 39. — Madame SAM... : Deuxième cure. Amélioration après la première cure. Migraines - Allergies multiples - Urticaire - Coryza spasmodique. Histamine latex = 10.

	85			
m1	85 = 90	m2	115 = 118	P = 3
	100		120	

Obs. 40. — Madame NEL... : Deuxième cure. Asthme (disparu après la première cure). Histamine latex = 40.

	140		165	
m1	255 = 190	m2	200 = 185	P = 0
	180		190	

Obs. 41. — Madame NIC... : Migraines - 5 % éosinophiles dans le sang. Disparition des migraines à la fin de la cure. Histamine latex = 40.

	135		185	
m1	145 = 155	m2	200 = 190	P = 5
	185		180	

Obs. 42. — Monsieur PEL... : Migraines fréquentes - Urticaire alimentaire. Disparition des migraines à la fin de la cure.

	185		255	
m1	205 = 213	m2	260 = 255	P = 6
	250		250	

Nous avons essayé de savoir si le type clinique correspondait à un PHP déterminé. Nous avons divisé nos sujets en trois groupes.

1°) Sujets ne présentant ni migraine, ni allergie cutanée, digestive ou respiratoire.

	PHP	Diagnostic clinique
Obs. 3. NO...	P = 26	Clinique inconnue.
Obs. 4. CLO...	P = 18	Clinique inconnue.
Obs. 7. CAS...	P = 0	Séquelles d'ictère par hépatite.
Obs. 26. PAT...	P = 5	Séquelles d'ictère par hépatite.
Obs. 34. VI...	P = 7	Goutte.

2°) Malades présentant des migraines sans autre type d'allergie : 9 cas.

	PHP	Diagnostic clinique
Obs. 1. BEL...	22	Migraines.
Obs. 5. BEA...	2	Migraines.
Obs. 9. COL...	2,5	Migraines.
Obs. 11. DEL...	2	Migraines.
Obs. 18. HUG...	1	Migraines.
Obs. 21. LEP...	8	Migraines.
Obs. 23. LOR...	6	Migraines.
Obs. 25. NOV...	6	Migraines.
Obs. 29. PIE...	0	Migraines.

3°) Sujets présentant une allergie cutanée alimentaire ou respiratoire certaine, avec ou sans migraines : 20 cas.

	PHP	Diagnostic clinique.
Obs. 2. LAU...	12	Migraines. Urticaire alimentaire.
Obs. 6. BER...	0	Prurit. Migraines.
Obs. 8. CAT...	6	Migraines. Allergie alimentaire.
Obs. 10. CU...	9	Allergie médicamenteuse.
Obs. 12. DOU...	0	Migraines. Allergie alimentaire possible.
Obs. 13. ESN...	9	Migraines. Urticaire.
Obs. 14. FLO...	0	Migraines. Allergie à la tuberculine.
Obs. 15. FRA...	2	Allergie alimentaire et médicamenteuse.
Obs. 16. GEN...	7	Séquelle d'ictère par hépatite. Urticaire.
Obs. 17. GEO...	2,5	Migraines alimentaires. Urticaire.
Obs. 19. LAR...	6	Migraines. Urticaire. Eczéma.
Obs. 20. LAN...	0	Migraines. Urticaire.

	PHP	Diagnostic clinique
Obs. 22. LEV...	0	Urticaire. Œdème de Quincke.
Obs. 24. NOA...	2	Allergie (?). Migraines.
Obs. 27. PEC...	0	Migraines. Allergies.
Obs. 28. PET...	8	Migraines alimentaires. Urticaire.
Obs. 30. REM...	7	Migraines. Urticaire.
Obs. 31. ROV...	0	Migraines. Allergie (?).
Obs. 32. THO...	0	Œdème de Quincke.
Obs. 33. SEZ...	8	Allergie tuberculinique. Séquelle d'ictère.

Les comparaisons entre ces trois groupes de sujets nous permettent de faire les remarques suivantes :

1°) Dans le premier groupe, celui où il n'y a ni migraine ni signes formels d'allergie (5 cas), deux sujets ont du PHP partiellement protecteur. Par contre dans l'ensemble des deux autres groupes (migraineux et allergiques certains) qui comportent 32 sujets, seuls deux ont un PHP supérieur à 10. Ceci montre que les migraines et les signes cliniques d'allergie ont une très grande valeur puisque le PHP nul (ou inférieur à 10) a été trouvé 30 fois sur 32.

2°) Dans le premier groupe (pas de migraine, pas de signes cliniques d'allergie), nous trouvons deux sujets ayant présenté une hépatite ictérogène. On peut se demander si le PHP nul de ces deux malades est réel, congénital, ou s'il n'est pas acquis et transitoire, consécutif aux bouleversements humoraux et hépatocellulaires de l'hépatite.

3°) Les deux derniers groupes ne présentent pas de différence en ce qui concerne le PHP. Le taux moyen des migraines sans allergie étant de 3,6, ceux des autres étant de 3,4.

Ce point confirme le fait admis par la plupart que les migraines se développent sur un terrain spécial dit « allergique ».

4°) Nos constatations concernant les deux derniers groupes confirment celles de R. BENDA. Il semble bien que le PHP soit un bon test de terrain allergique, puisque sur aucun de ces sujets migraineux ou ayant présenté des accidents cliniques d'allergie, le PHP n'a été normal. Il a été toujours nul ou bas, deux seulement étaient supérieurs à 10 (12 et 22).

5°) Nous avons contrôlé que notre méthode de recherche du PHP était bonne, en étudiant dix sérums de sujets pris au hasard dans un service de médecine générale et n'ayant pas présenté de signes cliniques d'allergie (nous avons aussi éliminé les maladies hépatiques). Sur ces dix sujets, deux avaient un PHP normal (supérieur à 70), cinq avaient des chiffres nettement supérieurs à 30, et les autres avaient un PHP nul ou pratiquement nul, c'est-à-dire qu'ils avaient un terrain allergique qui ne s'était pas encore manifesté cliniquement.

	PHP	Diagnostic clinique
MAI...	45	Néo digestif.
MAR...	0	Débile mental. Néphrite chronique.
WIE...	46	Diabète.
LAF...	31	Néphrite aiguë.
MIL...	76	Ictus hémiplegique.
PEL...	8	Goutte.
MOR...	53	Ictus hémiplegique.
BIL...	10	Intoxication volontaire au mépro- bamate.
VEL...	72	Sénilité.
RAM...	32	Mélitoccie.

B. — POUVOIR HISTAMINO-PROTECTEUR AVANT ET APRES LA CURE DE VICHY

Cette étude, la plus importante pour le mécanisme d'action de la cure n'a malheureusement pu être faite que chez huit sujets. Il s'agit là d'un début de travail que nous nous proposons de continuer. Sur un aussi petit nombre de cas, nos conclusions ne pourront être que provisoires.

Ces huit sujets qui comportent un migraineux pur et sept allergiques certains (cinq urticaires tous migraineux, deux eczémateux, un asthmatique, un œdème de Quincke, un coryza spasmodique) avaient tous avant la cure; un PHP nul (inférieur à 10). Nous avons considéré qu'il y avait une modification avec ébauche de protection, que si le PHP, inférieur à 10 avant la cure, est monté à 15 ou plus à la fin de la cure.

Il faut souligner que dans ce travail, nous n'avons tenu compte pour apprécier nos résultats, ni de la source utilisée pendant la cure, ni de la quantité d'eau ingérée, ni de techniques annexées (physio et mécano-thérapie). Il est possible que la quantité d'eau ingérée pendant la cure joue un rôle. Nous avons signalé en effet plus haut (ARLOING et VAUTHEY) que expérimentalement les quantités d'eau et la durée d'administration intervenaient dans la prévention du choc anaphylactique du cobaye.

Obs. 1. — Madame AVE... : Migraines. Urticaire médicamenteux. Les migraines ont été améliorées par une première cure. Histamine latex = 160.

Avant cure :

	105		145	
m1	115 = 117	m2	145 = 150	P = 8
	130		160	

Après cure :

	120		230	
m1	165 = 138	m2	250	P = 13
	130		240	

Pratiquement pas de protection.

Obs. 2. — Madame BOV... : Migraines. Urticaire alimentaire. Eczéma. Histamine latex = 160.

Avant cure :

	85			
m1	105 = 130	m2	165 = 155	P = 2,5
	200		150	

Après cure :

	110		195	
m1	120 = 130	m2	210 = 198	P = 8
	160		185	

Pas de modification.

Obs. 3. — Madame FRA... : Migraines. Urticaire. Œdème de Quincke. Amélioration importante après une première cure. Histamine latex = 120.

Avant cure :

	220		195	
m1	170 = 180	m2	205 = 200	P = 2,8
	150		200	

Après cure :

	140			
m1	90 = 130	m2	240 = 255	P = 16
	160		275	

Ebauche de protection.

Obs. 4. — Madame GUÉ... : Deuxième cure. Eczéma. Lithiase vésiculaire. L'eczéma disparaît après la première cure. Histamine latex = 180.

Avant cure :

	100		150	
m1	105 = 110	m2	170 = 165	P = 8
	130		165	

Après cure :

	110		210	
m1	135 = 135	m2	275 = 266	P = 17
	160		300	
			280	

Ebauche de protection.

Obs. 5. — Madame SAM... : Deuxième cure. Migraines. Allergies multiples. Urticaire. Corysa spasmodique. Amélioration après la première cure.

Avant cure :

	85			
m1	85 = 90	m2	115 = 118	P = 3
	100		120	

Après cure :

	115		m2 : Le cobaye reste	P = 100
m1	115 = 121		15 minutes sous la clo-	
	135		che sans être incom-	
			modé : m2 = 900.	

Amélioration biologique marquée.

Obs. 6. — Madame NEL... : Deuxième cure. Asthme. Asthme disparu après la première cure. Histamine latex = 40.

Avant cure :

	140		165	
m1	255 = 190	m2	200 = 185	P = 0
	180		190	

Après cure :

	100		150	
m1	105 = 110	m2	165 = 170	P = 8
	135		185	

Pas de modification

Obs. 7. — Madame NIC... : Migraines. 5 % éosinophiles dans le sang. Disparition des migraines à la fin de la cure. Histamine latex = 40.

Avant cure :

	135		185	
m1	145 = 155	m2	200 = 190	P = 5
	185		180	

Après cure :

	120		125	
m1	105 = 128	m2	180 = 155	P = 3
	160		160	

Aucune modification.

Obs. 8. — Monsieur PEL... : Migraines fréquentes. Urticaire alimentaire. Disparition des migraines à la fin de la cure. Histamine latex = 60.

Avant cure :

	185		255	
m1	205 = 213	m2	260 = 255	P = 6
	250		250	

Après cure :

	75		250	
m1	95 = 100	m2	195 = 223	P = 15
	130		195	

Il y a ébauche de protection.

Voyons d'abord les cas qui ne sont suivis d'aucune amélioration après la cure.

	Diagnostic clinique	PHP avant	PHP après
Obs. 36. BOV...	Migraines. Urticaire.	2,5	8
Obs. 40. NEL...	Asthme.	0	8
Obs. 41. NIC...	Migraines.	5	3
Obs. 35. AVE...	Migraines. Urticaire.	8	13

On peut penser que chez ces sujets l'amélioration de terrain apportée par la cure se ferait plus lentement. Il aurait été intéressant de connaître les taux de protection deux mois après la cure.

Dans les deux premiers cas, il s'agissait en tout cas de malades ayant déjà effectué une première cure, et il semble y avoir eu une amélioration clinique dans l'année qui a suivi cette première cure.

Nous avons ensuite quatre sujets qui ont présenté une certaine amélioration après la cure (rappelons que ces mesures ont été effectuées à la dernière semaine de la cure, et qu'il aurait été intéressant de connaître les résultats dans les semaines qui ont suivi le départ de VICHY).

	PHP avant	PHP après		Diagnostic clinique
Obs. 37 FRA...	2,8	16	Ebauche de protection	Migraines-urticaire-œdème de Quincke.
Obs. 38 GUE...	8	17	Ebauche de protection	Eczéma-lithiase vésiculaire.
Obs. 42 PEL...	6	15	Ebauche de protection	Migraines-urticaire alimentaire.
Obs. 39 SAM...	3	100	Protection totale	Migraines-urticaire.

Les chiffres sont sensiblement les mêmes chez tous ces sujets. Il semble bien y avoir dès la troisième semaine de cure une ébauche de protection qui correspond d'ailleurs d'une nette amélioration clinique, des migraines en particulier.

Enfin nous notons un cas, malheureusement le seul, et qui a fait l'objet de multiples contrôles tellement il semblait extraordinaire, d'un sujet ayant un pouvoir protecteur pratiquement négligeable à 3 en début de cure, et qui a la fin protège totalement le cobaye contre le choc histaminique. En effet le cobaye correctement testé et qui réagissait régulièrement avant l'injection, se montre ensuite indifférent aux aérosols pendant plus d'un quart d'heure (l'expérience n'a pas été prolongée, le protocole expérimental supposant qu'un animal supportant l'aérosol tout ce temps est correctement protégé).

Il semble donc y avoir eu cette fois une action relativement rapide de la cure sur le terrain, peut-être déjà préparé par la première cure ?

Cette malade présentait un éventail de manifestations assez riche, qui avaient été améliorées cliniquement par la première cure : migraines et allergies diverses en particulier urticaire et coryza spasmodique.

Les migraines surtout avaient complètement disparu dès la fin de la première cure. Mais l'amélioration biologique n'avait pas suivi ou fut éphémère, car le taux pour 1964 n'est que de 3 avant la seconde cure.

Voici résumés dans un tableau les résultats de ces 8 cas.

1°) Tous ces sujets au début de la cure ont un pouvoir protecteur négligeable, qui correspond d'ailleurs aux signes cliniques présentés : migraines et allergies cliniques.

2°) Après 3 semaines de cure, 4 sujets présentent une amélioration clinique, mais pas d'amélioration biologique du PHP. Chez un seul le sérum devient totalement protecteur contre l'aérosol à l'histamine.

	PHP avant cure	PHP après cure	Modifi- cation du PHP	Diagnostic clinique	Amélioration clinique	
					cures ant.	ac- tuelles
Obs. 35	8	13	0	Migraines-urticaire	++	non
Obs. 36	2,5	8	0	Migraines-urticaire Eczéma	non	+
Obs. 37	2,8	16	+	Migraines-urticaire Œdème de Quincke	+++	non
Obs. 38	8	17	+	Migraines-eczéma	++	non
Obs. 39	3	100	+++	Migraines-urticaire coryza spasmodique	++	non
Obs. 40	0	8	0	Asthme	++	
Obs. 41	5	3	0	Migraines	non	++
Obs. 42	6	15	+	Migraines-urticaire	non	++

3°) Cas des cures renouvelées.

Nous avons remarqué au cours des résultats précédents que 5 des 8 sujets avaient déjà effectué une cure précédemment. Nous voyons que le fait d'avoir effectué une cure précédente n'influe pas sur le pouvoir protecteur. La cure a toujours apporté une amélioration clinique, qui a mis d'ailleurs quelque temps à s'établir, mais elle n'a pas apporté d'amélioration du pouvoir protecteur, tout au moins d'amélioration durant 10 ou 11 mois, c'est-à-dire l'espace entre deux cures.

4°) Il y aurait donc peut-être intérêt à effectuer la mesure du pouvoir histamino-protecteur 1 ou 2 mois après la cure, ce qui est de réalisation difficile, les curistes provenant de toutes les régions de France. Cependant si nous recommençons notre expérimentation nous essaierons de le faire.

5°) Enfin, nous pouvons comparer tous ces résultats avec ceux de l'histamine latex qui constituaient les recherches des docteurs BONNET et NEPVEUX.

Ils distinguent leurs résultats en :

Allergiques : taux inférieur à 80;

douteux : taux à 80;

négatifs : taux supérieur à 80.

1°) Résultats où l'histamine latex est positive (taux inférieur à 80).

Observations	PHP	Histamine latex
6	0	20
8	6	20
10	9	10
11	2	60
13	9	40
15	1,7	20
19	6	10
20	0	20
21	8	10
22	0	10
23	6	20
26	5	40
27	0	60
28	8	60
30	7	10
31	0	10
33	0	40
34	7	60
39	3	10
40	0	40
41	5	40
42	6	60

b) Ne correspondant pas au taux de protection.

Observations	PHP	Histamine latex
1	22	60
2	12	10

2°) Résultats à l'histamine latex est négative (taux supérieur à 80).

a) Correspondant à un taux élevé du pouvoir protecteur.

Observations	PHP	Histamine latex
3	26	320
4	18	180

b) Ne correspondant pas au taux de protection.

Observations	PHP	Histamine latex
5	2	320
7	0	320
9	2,5	160
12	0	120
14	5	640
16	7	120
17	2,5	120
18	1	320
29	2	160
25	6	160
29	10	320
32	8	120
35	8	160
36	2,5	160
37	2,8	120
38	8	180

En résumé : Sur 42 sujets qui ont été étudiés, 18 ne présentent pas de parallélisme entre les réactions à l'histamine latex et le PHP, 24 présentent un parallélisme. La différence de répartition est peu significative et on ne peut conclure à une coïncidence entre les deux méthodes. Le PHP semble cerner un plus grand nombre de cas d'allergie que la réaction à l'histamine latex.

CONCLUSION

1°) Au cours de la saison 1964, à VICHY, nous avons étudié par le test de R. BENDA (1947), 42 sujets considérés comme allergiques. Ce test mesure le pouvoir protecteur du sérum humain sur le bronchospasme provoqué chez le cobaye par l'inhalation d'un aérosol d'histamine.

2°) Après un rappel des effets cliniques de l'eau de VICHY sur les maladies allergiques, et des études expérimentales faites sur l'anaphylaxie et l'allergie avec ces eaux, nous avons donné la technique d'étude du pouvoir histaminoprotecteur (PHP), technique qui fut exactement celle de BENDA.

3°) Sur nos 42 sujets examinés avant cure, sujets atteints soit de signes cliniques certains d'allergie (urticaire, eczéma, œdème de Quincke, asthme) soit de migraines, soit de troubles dit d'insuffisance hépatique mineure, tous avaient un PHP bas.

Chez 38 sur 42 sujets, le pouvoir était nul ou négligeable (inférieur à 10). Ces constatations confirment celles de R. BENDA. Le PHP peut être considéré comme un bon test de terrain allergique. Il ne semble pas qu'il y ait parallélisme entre le test à l'histamine latex et de PHP.

4°) Huit sujets ont eu une étude du PHP avant et après cure. Chez tous le PHP était nul avant la cure. Quatre fois le PHP s'est élevé en fin de cure, 3 fois il s'est agi d'une élévation légère, le sérum devenant partiellement protecteur; dans un cas concernant un grand allergique (migraines, urticaire, coryza spasmodique) le sérum qui n'était pas protecteur avant la cure a complètement protégé le cobaye en fin de cure.

5°) En raison de leur petit nombre, les recherches faites avant et après cure ne sont qu'une ébauche. Nous ne savons pas si dans les modifications observées interviennent la quantité d'eau ingérée et la source utilisée. Nous ignorons la durée de la variation du PHP. Il ne semble pas qu'il y ait un parallèle entre les améliorations cliniques et l'évolution du PHP.

Vu :

le doyen :

G. CORDIER.

Vu et permis d'imprimer :

le recteur de l'académie de Paris :

J. ROCHE.

Vu :

le président :

C. DEBRAY.

BIBLIOGRAPHIE

I. — EAUX DE VICHY et ANAPHYLAXIE et ALLERGIE

1. ALLARD. — Thérapeutique hydrominérale des maladies constitutionnelles et en particulier des affections tégumentaires externes. — Paris 1860.
2. ALLERGIE. — 1^{er} Congrès International d'Allergie Alimentaire et Digestive. — Wallon 1964 - Vichy 1963.
3. ARLOING et VAUTHEY. — Action antianaphylactique des eaux minérales. — C.R. Soc. Biol., 1921, 84, 519-521.
4. ARLOING et VAUTHEY. — Action des eaux minérales sur les phénomènes d'anaphylaxie. — J. Phys. et Path.-Gen., 1921, 546-552.
5. ARLOING et VAUTHEY. — Modification des propriétés anaphylactiques d'un sérum par son mélange avec l'eau de Vichy. — C.R. Soc. Biol., 1922, 86, 689-690.
6. ARLOING et VAUTHEY. — Modification des propriétés anaphylactiques de l'ovalbumine par son mélange avec l'eau de Vichy. — C.R. Soc. Biol., 1923, 88, 505-507.
7. ARLOING et VAUTHEY. — Eaux minérales et anaphylaxie. — Paris Médical, 19-3-1927, 3-12.
8. CHIRAY - JUSTIN-BESANÇON - LACOUR. — Action antihistaminique des eaux minérales. — Paris Médical, 29, 1939.
9. DESGEORGES. — Troubles allergiques et cure de Vichy. — Acta Gastro-Ent.-Belgica, 1953, 8-9, 514-518.
10. DESGEORGES. — Migraines et Eau de Vichy. — *Ass. Etudes Physiopathologiques du foie et de la nutrition*, 1940, 4, 1949.
11. DUHOT - POLONOWSKI - CUVELIER. — Pouvoir antianaphylactique des Eaux de Vichy. — Travail du lab. Hydr. Lille. - *Gaz. Méd. France*, 1932, n° spécial.
12. EUSTATZIOU et STAMATESCO. — Influence des E.M. de Vichy sur les phénomènes de réactivité cutanée locale. — *Bull. Ins. Baln. Bucarest*, 1935.
13. DU FAYET DE LA TOUR. — Contribution à l'étude de l'action de l'Eau de Vichy chez les asthmatiques. — *Thèse Paris*, 1949.
14. GLÉNARD. — Anaphylaxie alimentaire ou insuffisance hépatique. — *Presse thermale et climatique*, 1-7-31 - 441-445.
15. GRELLETY. — Recherches sur le pouvoir antianaphylactique des Eaux de Vichy. — *Hydrologica*, 1913, n° 5, tome 121-128.
16. HOULBERT. — Foie et histamine. — *Rev. Mal. Foie*, 1945, tome n° 1-2.
17. LOEPER - MOUGEOT. — Propriétés antianaphylactiques des Eaux minérales. — *Presse thermale et climatique*, 1931, p. 679.
18. LOISY - PRADON-VALLANCY. — Pouvoir histaminopexique du sérum au cours de la cure de Vichy. Premiers résultats. — *J. Méd. Lyon*, 1963, 44, n° 1029.
19. LOISY. — Thérapeutique thermale de l'allergie digestive. — Congrès allergie Vichy 1963, p. 319-347.

20. MATHIEU DE FOSSEY. — Traitement hydrominéral de la maladie migraineuse. — *Soc. Hyd. Clim.*, Paris, 1-3-26.
21. MATHIEU DE FOSSEY. — Dermatose d'intolérance et cures thermales. — *Presse Therm. Clim.*, 1-5-33.
22. MATHIEU DE FOSSEY. — Traitement de fond des migraines. — *Presse Therm. Clim.*, 1-6-33.
23. MATHIEU DE FOSSEY. — Urticaire et cure thermale de Vichy. — *Nutrition*, 1955, 4, 83-97.
24. MORLET. — Quelles maladies soignait-on à Vichy aux temps Gallo-Romains ? — *Vichy revue*, Juillet 1950.
25. NICOLAS DE NICOLAY. — Description générale du Bourbonnais en 1569. — *Moulins., Desrosiers*, 1870.
26. ROCHE. — Contribution à l'étude du pouvoir agotoxique et phylactique de quelques E.M. et notamment des Eaux de Vichy. — *Montpellier Thèse* 1936.
27. VILLARET - JUSTIN-BESANÇON. — Hydrologie expérimentale. — *Masson*, Paris, éd., 1933.

II. — POUVOIR HISTAMINO-PROTECTEUR

28. BENDA-URQUIA. — Action antihistaminique du sérum humain ou animal chez le cobaye. — *26^{me} Congrès France Med.*, Paris, Oct. 1947.
29. BENDA-URQUIA. — Action antihistaminique du sérum humain ou animal chez le cobaye. — *C.R. Séances Soc. Biol.*, 1948, 113-167.
30. BENDA-URQUIA. — Degré de résistance de cobayes aux aérosols d'histamine. — *C.R. Séances Soc. Biol.*, 28-2-1948, 113, p. 731.
31. BENDA-URQUIA. — Diagnostic histologique de l'asthme (l'épreuve du cobaye). — *Sem. Hôp. Paris*, 25, 56, 1949.
32. BENDA-URQUIA. — Epreuve de la protection antihistaminique par les sérums, appliquée à l'étude de l'asthme. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 7-8, 248, 1949.
33. BENDA-URQUIA. — Rôle de l'histamine dans l'action antihistaminique du sérum humain ou animal chez le cobaye. — *C.R. Séance Soc. Biol.*, Paris, 1948, 113, 1507.
34. BENDA-URQUIA. — Transmissibilité chez le cobaye de la protection antihistaminique. — *C.R. Séance Soc. Biol.* 144, Avril 1950, 489.
35. BENDA-URQUIA. — Action antihistaminique chez le cobaye de divers sérums animaux. — *C.R. Séance Soc. Biol.* 144, Avril 1950, 489.
36. BENDA-URQUIA. — Diagnostic biologique de l'asthme et déductions thérapeutiques. — *Paris Médical*, n° 9, 9 mars 1950.
37. BENDA-URQUIA. — Recherches expérimentales sur l'asthme (leurs applications au diagnostic et au traitement). — *Maloine Ed.*, Paris, 1050.
38. BENDA. — A propos du terrain asthmogène. — *Presse Médicale* 1952, 60, n° 77, 1639-1640.
39. BENDA-MIRAVET-GARTENLAUB. — Contrôle par le test de protection des résultats thérapeutiques obtenus dans 100 cas d'asthme de forme vraie.
40. BENDA-DELAVILLE. — Technique du test de protection et de signification générale. — *An. Biol. Clin.*, Oct.-Déc. 1957, 10-12.
41. BENDA. — Les sérums protecteurs antihistaminiques. Application au traitement de l'asthme et autres sérums dits allergiques. — *Presse Médicale*, 66, n° 21, 455-457, 1956.
42. BENDA-CARVAILHO-MIRAVET-GARTENLAUB. — Application du test de protection à l'étude du sérum sanguin dans les ulcères gastroduodénaux. — *Rev. Suisse de Path. Gen. et Bacterio* 21, n° 2, 1958, 338-442.
43. BENDA. — Quelques précisions nécessaires sur le pouvoir protecteur antihistaminique de certains sérums humains. — *France Médicale* 67, n° 89-90,

44. BENDA-ORINSTEIN-MIRAVET. — Pouvoir histaminoprotecteur (ou histaminophylactique) de certains sérums humains. Application à l'étude de l'asthme et de divers syndromes allergiques. — *Acta allergologica*, 1959, XIII, 315-323.
45. BENDA P. et BENDA R. — Test d'histaminoprotection dans l'épilepsie et divers syndromes psychiatriques. — *Ann. Med. Psych.*, n° 3, 1960.
46. BENDA. — Histamino-protection et traitement humoral de l'asthme. — *Rev. Fr. Allergie*, n° 2, Av.-Ju. 1961.
47. BENDA. — Histaminoprotection et gammaglobulines. — *Presse Médicale* n° 23, 1961, 1011-1013.
48. BENDA. — A propos de certains modificateurs du terrain - sérums protecteurs et gammaglobulines. — *Presse Médicale* 70, n° 12, 10-3-1962, 565-566.
49. BENDA. — Où en est la question du terrain allergique ? — *Entretiens de Bichat, Médecine* 1962.
50. BENDA. — Histaminoprotection ou histaminopexie. — *Entretiens de Bichat, Médecine* 1963.
51. NETTER - PICARD - CHAN-NAM-TSE. — Les variations du pouvoir antihistaminique du sérum au cours du cycle menstruel. — *Bull. et mém. Soc. Méd. Hôp. Paris* 66, n° 21, 1950, 1077.

